

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT



REC'D 16 NOV 2004

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02733	Date du dépôt International (jour/mois/année) 16.09.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 16.09.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K47/48		
Déposant NEOVACS et al.		

1.	Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2.	Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  <input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).  Ces annexes comprennent 3 feuilles.
3.	Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :  I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale  15.04.2004	Date d'achèvement du présent rapport  12.11.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Stricker, J-E  N° de téléphone +49 89 2399-8395  



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR 03/02733

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos - (partiellement)

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos - (partiellement) en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	aucune
	Non:	Revendications	1-28
Activité inventive	Oui:	Revendications	aucune
	Non:	Revendications	1-28
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-28
	Non:	Revendications	aucune

2. Citations et explications

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

**PCT/FR 03/02733**

---

**voir feuille séparée**

**Concernant le point III**

La recherche a été limitée aux produits décrits dans les exemples et de façon plus générale les protéines spécifiques mentionnées dans la description. Par conséquent la présente opinion se limite au même cadre.

**Concernant le point V****Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: WO 02/11759 A (NEOVACS ;ZAGURY DANIEL (FR); BIZZINI BERNARD (FR); LE BUANEC HELEN) 14 février 2002 (2002-02-14)
- D2: WO 96/27389 A (NEOVACS ; ZAGURY DANIEL (FR); BIZZINI BERNARD (FR); ZAGURY JEAN FRANCO) 12 septembre 1996 (1996-09-12)
- D3: KIM S K ET AL: "Comparison of the effect of different immunological adjuvants on the antibody and T-cell response to immunization with MUC1-KLH and GD3-KLH conjugate cancer vaccines." VACCINE. ENGLAND 2000, vol. 18, no. 7-8, 2000, pages 597-603, XP002242468 ISSN: 0264-410X
- D4: US-B-6 340 461 (TERMAN DAVID STEPHEN) 22 janvier 2002 (2002-01-22)

1. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-26 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.
2. Le document D1 décrit l'obtention et l'utilisation de vaccins composés d'antigènes protéiques couplés à une protéine porteuse telle que le KLH (voir les revendications et les exemples). Certains antigènes sont les mêmes que ceux employés dans la présente demande (p53, VEGF, E7 etc). Au sein des complexes KLH-E7 ou KLH-p53, E7 et p53 peuvent aussi être considérées comme une protéine porteuse. Le couplage a pour effet de potentialiser l'immunogénicité de l'antigène. Dans certains cas le glutaraldéhyde est l'agent de liaison. Le produit de couplage est purifié par passage sur une colonne de chromatographie d'exclusion de taille (p.24, l.6-8; p.25, l.14-16 et p.26, l.7-8).

Le pourcentage de liaison covalentes n'est certes pas indiqué mais, telle qu'elle est rédigée, la revendication 1 englobe les produits de couplage de D1 avant leur purification par chromatographie d'exclusion. Etant donné que les conditions expérimentales précédant cette purification ne sont pas significativement différentes de celles de la présente demande, cette caractéristique ne permet pas de différencier l'objet des présentes revendications de l'état de la technique décrit dans D1. (voir aussi les points 6 et 7 ci-dessous).

L'objet des revendications 1-11, 14, 15, 17, 20-24 et 26-28 n'est donc pas nouveau vis à vis de D1 (Art. 33(2) PCT).

3. D2 décrit aussi des composés immunogènes comprenant par exemple une protéine de régulation d'un virus, de Tat ou Nef (voir p.3, l.28 à p.4, l.26). Certaines sont associées à des molécules porteuses comme gp160 (voir les revendications et les exemples). Tat peut aussi être couplée à la toxine tétanique (voir exemple 4). Au sein du complexe Tat-toxine tétanique (exemple 4), la protéine Tat peut aussi être considérée comme la protéine porteuse et la toxine comme antigène. Le produit de couplage est purifié par dialyse (p.17, l.28-30).

Le pourcentage de liaison covalentes n'est certes pas indiqué mais, telle qu'elle est rédigée, la revendication 1 englobe les produits de couplage de D2 avant leur purification par chromatographie d'exclusion. Etant donné que les conditions expérimentales précédant cette purification ne sont pas significativement différentes de celles de la présente demande, cette caractéristique ne permet pas de différencier l'objet des présentes revendications de l'état de la technique décrit dans D2. (voir aussi les points 6 et 7 ci-dessous).

L'objet des revendications 1-8, 11-14, 16, 18-24 et 26-28 n'est donc pas nouveau vis à vis de D2 (Art. 33(2) PCT).

4. Le document D4 décrit l'obtention de superantigènes comprenant une molécule porteuse et leur utilisation comme vaccins. Les antigènes peuvent être liés à la molécule porteuse par liaison covalente (colonne 13, l.65 à c.14, l.59) ou par liaison non covalente (c.14, l.60 à c.15, l.24). Le rapport antigène/molécule porteuse est décrit c.13, l.53-64. Les antigènes peuvent être par exemple des entérotoxines (c.6, l.15-49).

L'objet des revendications 1-3, 5, 12-14, 21-24, 26 et 27 n'est donc pas nouveau vis à vis de D4 (Art. 33(2) PCT).

5. D3 décrit le conjugué MUC1-KLH et son utilisation avec l'adjuvant CpG (voir description). L'objet de la revendication 25 n'est donc pas nouveau vis à vis de D3 (Art. 33(2) PCT).
6. Il ressort de l'objection de manque de nouveauté ci-dessus que la revendication indépendante 26 ne contient pas toutes les caractéristique techniques essentielles à la définition de l'invention (Art. 6 PCT en combinaison avec la règle 6.3 b) PCT).

Au cours d'une phase régionale, en particulier au cours de la phase européenne, le demandeur devrait être invité à indiquer quelle caractéristique technique permet d'atteindre et de respecter la condition "moins de 40 pour cent des protéines antigéniques sont liées avec les molécules protéiques porteuses par une liaison covalente" et à l'inclure dans la méthode de la revendication 26, sous réserve que cette caractéristique soit explicitement mentionnée dans la description.

7. La demande contient des résultats de détermination du pourcentage de liaisons covalentes, inférieur à 40% (exemples 3, 5, 20, 21 et p.13, 39, 40-41 et 50-51 pour les complexes KLH-IL4 et KLH-IFN $\alpha$ ). Néanmoins l'obtention de ces complexes inclue une étape de stabilisation par le formaldéhyde, considérée comme optionnelle par le demandeur (revendication dépendante 28). Pour cette raison le demandeur devrait être invité à fournir le pourcentage de liaisons covalentes d'autres produits immunogènes obtenus sans cette étape de stabilisation.

9. Produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la ou les protéines antigéniques (i) consistent en des cytokines produites naturellement par ledit sujet.

5 10. Produit immunogène selon la revendication 9, caractérisé en ce que la ou les protéines antigéniques (i) sont choisies parmi l'interleukine-4, l'interféron alpha, l'interféron gamma, le VEGF, l'interleukine-10, le TNF alpha, le TGF bêta, l'interlukine-5 et l'interleukine 6.

10 11. Produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la ou les protéines antigéniques (i) sont choisies parmi la protéine E7 d'un papillomavirus, la protéine Tat du virus VIH 1, la protéine Tax d'un virus HTLV 1 ou HTLV 2 et la protéine p53 du soi.

15 12. Produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la ou les protéines antigéniques (i) sont choisies parmi les protéines léthales pour l'homme à une dose inférieure à 1 mg.

13. Produit immunogène selon la revendication 12, caractérisé en ce que la ou les protéines antigéniques (i) sont choisies parmi la ricine, les toxines botuliques, les entérotoxines de staphylocoque ou encore une protéine d'anthrax.

20 14. Produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la molécule protéique porteuse (ii) est une protéine immunogène induisant la production de lymphocytes cytotoxiques dirigés à l'encontre de cellules présentant à leur surface ladite molécule protéique porteuse, ou tout peptide qui en est dérivé, en association avec  
25 des molécules de classe I du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC).

15. Produit immunogène selon la revendication 14, caractérisé en ce que la molécule protéique porteuse (ii) est choisie parmi les protéines L1, L2 et E7 d'un Papillomavirus.

30 16. Produit immunogène selon la revendication 14, caractérisé en ce que la molécule protéique porteuse (ii) est choisie parmi les protéines gp160, p24, p17, Nef et Tat du virus HIV1.

35 17. Produit immunogène selon la revendication 14, caractérisé en ce que la molécule protéique porteuse (ii) est choisie parmi les protéines CEA, p53, Di12, CaSm, OSA et ETS2.

18. Produit immunogène selon la revendication 14, caractérisé en ce que la molécule protéique porteuse (ii) est choisie parmi les protéines allergènes telles que Bet v 1, Der p 1 et Fel d 1.

5 19. Produit immunogène selon la revendication 18, caractérisé en ce que les protéines allergènes sont choisies parmi Bet v 1, Der p 1 et Fel d 1.

20. Produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les produits comprenant les hétéro complexes suivants, dans lesquels les protéines antigéniques (i),  
10 d'une part et la molécule porteuse protéique (ii), d'autre part, sont respectivement :

a) (i) IL-4 et (ii) KLH ;

b) (i) interféron alpha et (ii) KLH ;

c) (i) VEGF et (ii) KLH ;

15 d) (i) IL-10 et (ii) KLH ;

e) (i) interféron alpha et (ii) gp160 de VIH1

f) (i) IL-4 et (ii) l'antigène allergène Bet v 1 ; et

g) (i) le VEGF et (ii) la protéine E7 d'un Papillomavirus.

h) la protéine Tat de VIH1 inactivée et (ii) la protéine gp120 de  
20 VIH1.

i) (i) un anticorps humain d'isotype IgE et (ii) la protéine Tat de VIH1 inactivée ;

j) (i) le fragment  $\beta$  de la ricine et (ii) KLH.

21. Composition comprenant un produit immunogène selon l'une  
25 des revendications 1 à 20.

22. Composition pharmaceutique comprenant un produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 20, en association avec un ou plusieurs excipients physiologiquement compatibles.

23. Composition immunogène comprenant un produit immunogène  
30 selon l'une des revendications 1 à 20, en association avec un ou plusieurs excipients physiologiquement compatibles.

24. Composition vaccinale comprenant un produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 20, en association avec un ou plusieurs excipients physiologiquement compatibles.

25. Composition immunogène ou composition vaccinale selon l'une des revendications 23 ou 24, caractérisée en ce qu'elle comprend l'adjuvant de l'immunité CpG.

5 26. Procédé de préparation d'un produit immunogène selon l'une des revendications 1 à 20, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) incuber les protéines antigéniques (i) et la molécule porteuse (ii) dans un rapport molaire (i) : (ii) de 10::1 à 50::1, en présence d'un agent chimique de liaison;

10 b) récupérer le produit immunogène comprenant des hétérocomplexes immunogènes qui est préparé à l'étape a);

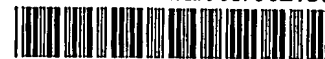
27. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'agent chimique de liaison est le glutaraldéhyde.

15 28. Procédé selon l'une des revendications 26 et 27, caractérisé en ce que l'étape a) est suivie d'une étape de stabilisation des hétérocomplexes immunogènes par le formaldéhyde, préalablement à l'étape b) de récupération du produit immunogène.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/002733



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

15 MAR 2005

Applicant's or agent's file reference P334PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/002733	International filing date (day/month/year) 16 septembre 2003 (16.09.2003)	Priority date (day/month/year) 16 septembre 2002 (16.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/48		
Applicant NEOVACS		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 avril 2004 (15.04.2004)	Date of completion of this report 12 November 2004 (12.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002733

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-82, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-8, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 9-28, filed with the letter of 07 October 2004 (07.10.2004)
- ☒ the drawings:  
 pages 1/2-2/2, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002733

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. Partially

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. Partially

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02733

Supplemental Box  
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability

The search was limited to the products described in the  
examples, and more generally to the specific proteins  
mentioned in the description. Consequently, the present  
opinion is limited to the same scope.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02733

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-28	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents:

- D1: WO 02/11759 A (NEOVACS; ZAGURY DANIEL (FR); BIZZINI BERNARD (FR); LE BUANEC HELEN) 14 February 2002 (2002-02-14)
- D2: WO 96/27389 A (NEOVACS; ZAGURY DANIEL (FR); BIZZINI BERNARD (FR); ZAGURY JEAN FRANCO) 12 September 1996 (1996-09-12)
- D3: KIM S K ET AL: "Comparison of the effect of different immunological adjuvants on the antibody and T-cell response to immunization with MUC1-KLH and GD3-KLH conjugate cancer vaccines." VACCINE. ENGLAND 2000, Vol. 18, No. 7-8, 2000, pages 597-603, XP002242468 ISSN: 0264-410X
- D4: US-B-6 340 461 (TERMAN DAVID STEPHEN) 22 January 2002 (2002-01-22)

- The present application does not comply with PCT Article 33(1) because the subject matter of claims 1-26 does not meet the requirement of PCT Article 33(2) for novelty.
- Document D1 describes the production and use of vaccines composed of proteinic antigens linked to a

carrier protein such as KLH (see the claims and the examples). Some of the antigens are the same as those used in the present application (p53, VEGF, E7, etc.). Inside KLH-E7 or KLH-p53 complexes, E7 and p53 may also be considered as carrier proteins. Linkage potentiates antigen immunogenicity. In certain cases, glutaraldehyde is the linking agent. The linkage product is purified through a size exclusion chromatographic column (page 24, lines 6-8; page 25, lines 14-16, and page 26, lines 7-8). Although the percentage of covalent links is not indicated, claim 1 in its present version encompasses the linkage products of D1 before their purification by exclusion chromatography. Since the experimental conditions preceding purification are not significantly different from those in the present application, this feature is not apt to differentiate the subject matter of the present claims from the prior art described in D1 (see also points 6 and 7 below).

The subject matter of claims 1-11, 14, 15, 17, 20-24 and 26-28 is therefore not novel over D1 (PCT Article 33(2)).

3. D2 also describes immunogenic compounds which comprise, for example, a virus, Tat or Nef regulatory protein (see page 3, line 28 to page 4, line 26), of which some are associated with carrier molecules such as gp160 (see the claims and the examples). Tat may also be linked to the tetanus toxin (see example 4). In the Tat-tetanus toxin complex (example 4), the Tat protein may also be regarded as the carrier protein and the toxin as the antigen. The linkage product is purified by dialysis

(page 17, lines 28-30).

Although the percentage of covalent links is not indicated, claim 1 in its present form encompasses the linkage products of D2 before their purification by exclusion chromatography. Since the experimental conditions preceding purification are not significantly different from those in the present application, this feature is not apt to differentiate the subject matter of the present claims from the prior art described in D2 (see also points 6 and 7 below).

The subject matter of claims 1-8, 11-14, 16, 18-24 and 26-28 is therefore not novel over D2 (PCT Article 33(2)).

4. Document D4 describes the production of superantigens comprising a carrier molecule and their use as vaccines. The antigens may be linked to the carrier molecule by a covalent link (column 13, line 65 to column 14, line 59) or by a non-covalent link (column 14, line 60 - column 15, line 24). The antigen/carrier molecule ratio is described in column 13, lines 53-64. The antigens may be enterotoxins, for example (column 6, lines 15-49).

The subject matter of claims 1-3, 5, 12-14, 21-24, 26 and 27 is therefore not novel over D4 (PCT Article 33(2)).

5. D3 describes the MUC1-KLH conjugate and its use with the CpG adjuvant (see the description). The subject matter of claim 25 is therefore not novel over D3 (PCT Article 33(2)).

6. The objection on the grounds of lack of novelty shows that independent claim 26 does not include all the technical features necessary for the definition of the invention (PCT Article 6, in conjunction with PCT Rule 6.3(b)).

During a regional phase, in particular during the European phase, the applicant might be invited to indicate which technical feature makes it possible to satisfy and respect the condition that "less than 40% of the antigenic proteins are linked to the proteinic carrier molecules by a covalent link", and to include it in the method as per claim 26, provided that this feature is explicitly mentioned in the description.

7. The determination of the percentage of covalent links shows a result lower than 40% in the application (examples 3, 5, 20, 21, and pages 13, 39, 40-41 and 50-51, for the KLH-IL4 and KLH-IFN $\alpha$  complexes). Nevertheless, the production of these complexes includes a stabilisation step with formaldehyde, which is considered optional by the applicant (dependent claim 28). For this reason, the applicant might be invited to supply the percentage of covalent links in other immunogenic products obtained without this stabilisation step.